

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. März 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/017968 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4409,
C07D 413/04, 413/14, A61P 29/00 // (C07D 413/04,
261:00, 213:00) (C07D 413/14, 261:00, 213:00, 213:00)(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter,
Kinzebach & Partner (GbR), Sternwartstr. 4, 81679
München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009191

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. August 2003 (19.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 37 883.5 19. August 2002 (19.08.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MERCKLE GMBH [DE/DE]; Chemisch-phar-
mazeutische Fabrik, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAUFER, Stefan
[DE/DE]; Karlstrasse 65/2, 89143 Blaubeuren (DE).
STRIEGEL, Hans-Günter [DE/DE]; Ulmer-Strasse
6-7, 89134 Blaustein (DE). ALBRECHT, Wolfgang
[DE/DE]; Alfred-Mendler-Weg 25/1, 89075 Ulm (DE).
TOLLMANN, Karola [DE/DE]; Limburger Str. 18,
65611 Brechen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

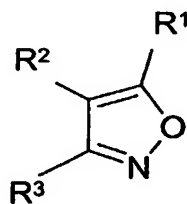
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED ISOXAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE IN PHARMACEUTICS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE ISOXAZOLDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN DER PHARMAZIE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted isoxazole derivatives of formula (I), wherein the radicals R¹, R² and R³ have the meanings as cited in the description. The inventive compounds comprise an immunomodulatory action and/or an action that inhibits the release of cytokines and are thus suited for treating diseases associated with a disorder of the immune system, particularly immunologically mediated inflammatory diseases.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Isoxazolderivate der Formel (I) worin die Reste R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, insbesondere immunologisch vermittelte entzündliche Erkrankungen.

Substituierte Isoxazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Isoxazolderivate mit immunmodulierender und die Cytokinfreisetzung hemmender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

Pharmakologisch wirksame Imidazol- und Isoxazolverbindungen mit antiinflammatorischer Aktivität sind bereits bekannt. Beispielsweise sind derartige Imidazolverbindungen in der WO 93/14081 beschrieben. Die WO 99/03837 beschreibt substituierte Isoxazole, welche die Synthese einer Anzahl inflammatorischer Cytokine hemmen. Die WO 95/13067 beschreibt Oxazolverbindungen, die zur Behandlung von Cytokin-medierten Erkrankungen brauchbar sind. In der WO 01/12621 sind Isoxazolverbindungen beschrieben, die c-JUN N-terminale Kinasen und andere Proteinkinasen inhibieren. Weitere Isoxazolverbindungen sind beschrieben in JP 2000-86657, Arzneim.-Forsch./Drug-Res. 43 (I),1993, 441-444, Arch. Pharm. 321,163-166, 1988, J.Org.Chem. 1985, 50,2372-2375, Gazz.Chim.Ital., 120,1990, 1-7 und Chemiker-Zeitung 113,220-222,1989.

Trotz der bekannten Verbindungen besteht weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung, die die Cytokinfreisetzung hemmen.

Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte substituierte Isoxazolderivate hohe immunmodulierende und/oder die Cytokinfreisetzung hemmende Wirksamkeit aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die substituierten Isoxazolderivate der Formel I

2



worin

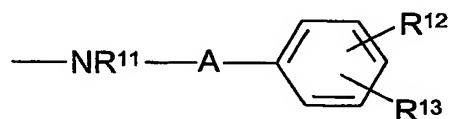
R¹ ausgewählt ist unter

5

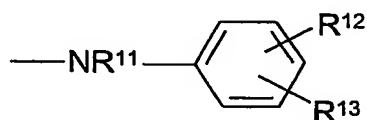
- a) H;
- b) C₁-C₆-Alkyl, das 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter NR⁴R⁵ und OR⁶;
- c) einem aromatischen oder nicht-aromatischen Heterocyclus mit 5 oder 6 Ringatomen, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, Halogen, CF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, -NR⁹COR¹⁰, einem Rest der Formel II

10

15



oder einem Rest der Formel III



20

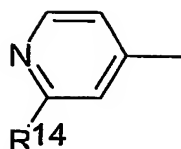
- d) Phenyl, das 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter NR⁷R⁸, OR⁶, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, CF₃, CN, NO₂ und CO₂R⁶;
- e) Phenyl-C₁-C₄-alkyl;
- f) C₃-C₈-Cycloalkyl; und

25

g) NR^7R^8 ;

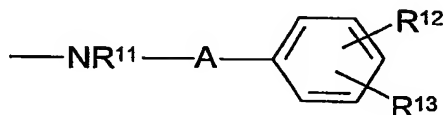
einer der Reste R^2 und R^3 für einen Rest der Formel IV

5

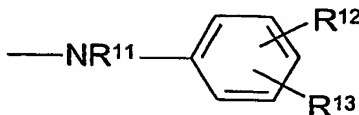


10

steht, worin R^{14} für C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, einen Rest der Formel



15 oder einen Rest der Formel



und

20 der zweite der Reste R^2 und R^3 für 4-Fluorphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder 4-Trifluormethylphenyl steht;

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
 25 einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O;

R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen;

R^9 für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht;

5

R^{10} für C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl, das 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Halogen, steht;

10 R^{11} für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht;

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy stehen; und

15 A für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkylen steht; und

die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

20 Der Ausdruck „Alkyl“ (auch in Verbindung mit anderen Gruppen, wie Phenylalkyl, Alkoxy etc.) umfasst geradkettige und verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Der Ausdruck „Aryl“ umfasst aromatische Ringsysteme wie Phenyl oder Naphthyl.

25

Der Ausdruck „Halogen“ steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

30 C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl und insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Nicht-aromatische heterocyclische Reste können gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugt sind Piperidiny, Piperaziny, Pyran, Morpholin oder Pyrrolidin, wobei der Piperidinyrest durch 1, 2, 3 oder 4 C₁-C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen, substituiert sein kann. Wenn R⁴ und R⁵ für einen gesättigten Heterocyclus stehen, handelt es sich vorzugsweise um die gleichen Reste.

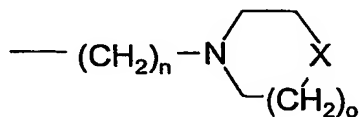
Bevorzugte aromatische heterocyclische Reste sind 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furyl, Thienyl oder Thiazolyl. Der heterocyclische Rest kann wie oben angegeben substituiert sein.

Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet insbesondere Benzyl oder Phenylethyl.

Wenn R¹ für einen aromatischen oder nicht-aromatischen heterocyclischen Rest steht, ist dieser bevorzugt über ein Kohlenstoffatom an das Isoxazol gebunden.

Vorzugsweise handelt es sich um einen aromatischen Rest, insbesondere um Furyl oder Pyridyl, wobei 4-Pyridyl bevorzugt ist. Der Pyridylrest kann unsubstituiert oder durch NR⁹COR¹⁰ substituiert sein, insbesondere in 2-Position.

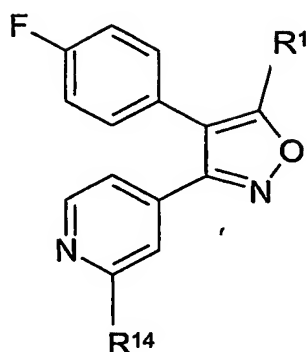
Wenn R¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, das mit NR⁴R⁵ substituiert ist, wobei R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten Heterocyclus bilden, handelt es sich vorzugsweise um einen Rest der Formel V



worin X für CH₂, O oder N steht, n für 1 bis 6 steht und o für 0 oder 1 steht.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel Ia

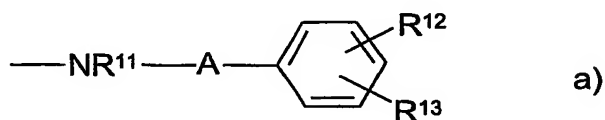
6



1a

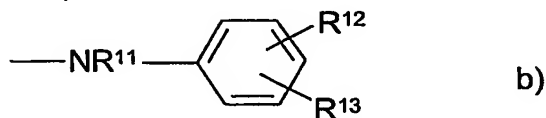
worin R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und insbesondere für H, Halogen, OR^6 , NR^7R^8 , NR^9COR^{10} , einen Rest der Formel II

5



a)

oder einen Rest der Formel III



b)

10

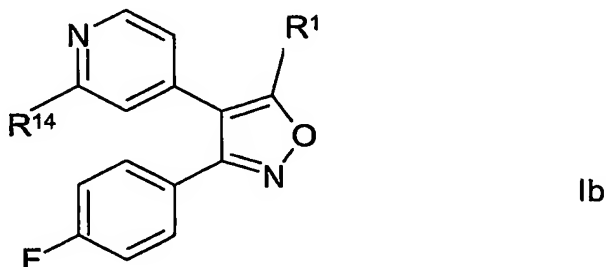
steht, wobei R^6 bis R^{13} und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

R^1 steht bei den Verbindungen der Formel Ia vorzugsweise für C_1 - C_6 -Alkyl, einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, der 1 oder 2 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NR^7R^8 und NR^9COR^{10} , wobei R^6 bis R^{10} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, Alkyl, das durch NR^4R^5 und/oder OR^6 substituiert ist, Phenyl, das durch C_1 - C_6 -Alkoxy und/oder NR^7R^8 substituiert ist, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder NR^4R^5 .

15

20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel Ib

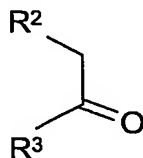


5 worin R^{14} die oben im Zusammenhang mit der Formel Ia genannten Bedeutungen besitzt. R^1 steht bei den Verbindungen der Formel Ib vorzugsweise für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere in 4-Position, substituiert ist oder NR^4R^5 .

10 Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze werden anorganische
15 Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen, eingesetzt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt ausgehend von
20 einer Verbindung der Formel



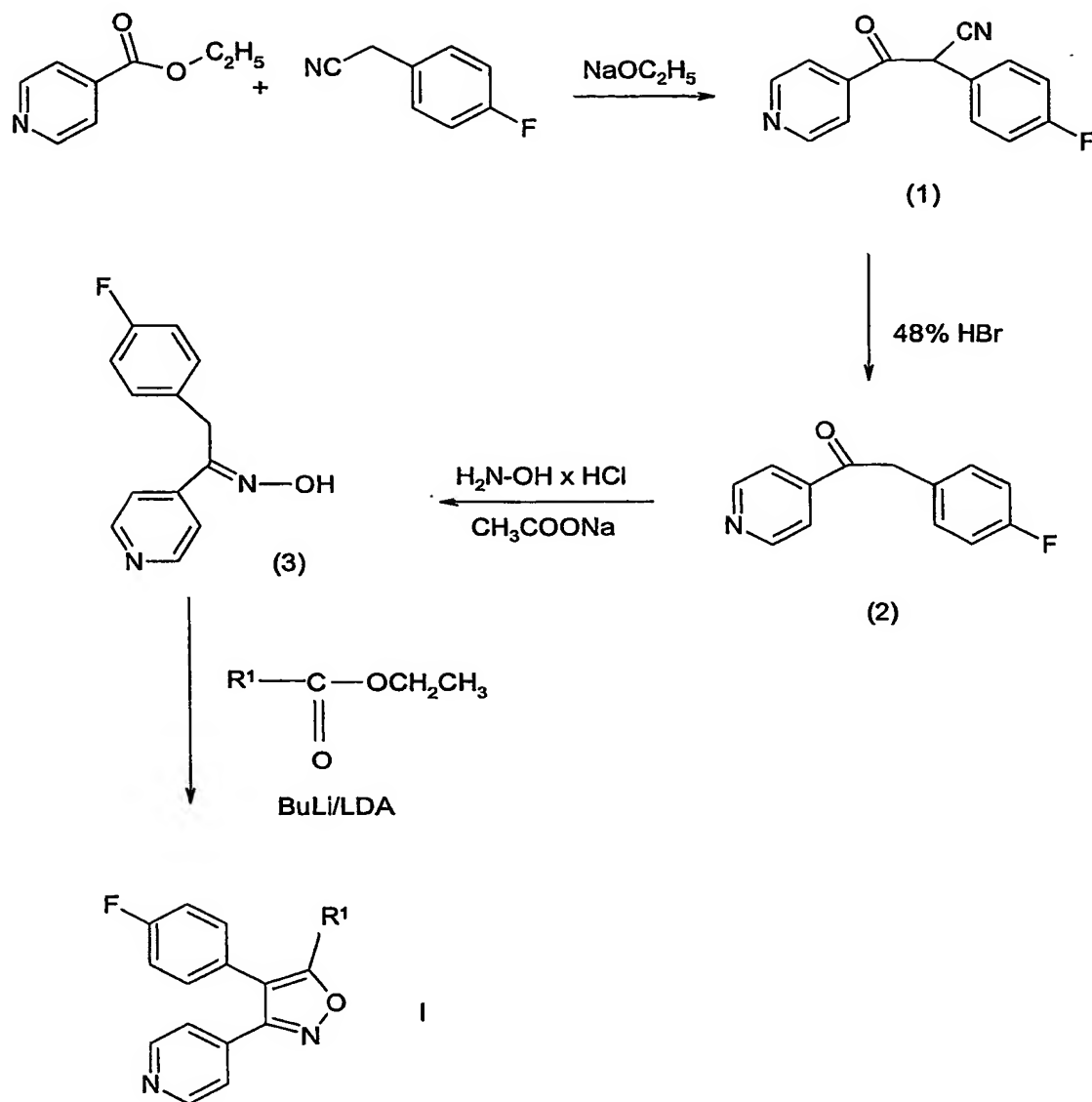
und wird nachfolgend am Beispiel von R^2 = 4-Pyridyl oder 4-Fluorphenyl und R^3 =
25 4-Fluorphenyl bzw. 4-Pyridyl erläutert.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I, bei denen R^2 für einen Arylrest steht, erfolgt gemäß Schema 1. Die Herstellung der Verbindung (3) und ihre weitere Umsetzung zu den Verbindungen der Formel I ist in den Beispielen näher erläutert. Auf diese Weise lassen sich die entsprechenden Verbindungen herstellen, bei denen R^1 für Alkyl, substituiertes Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, Cycloalkyl und Heterocyclyl steht.

Die entsprechenden regioisomeren Verbindungen lassen sich gemäß Schema 2 herstellen. Auch diese Umsetzungen sind in den Beispielen näher erläutert.

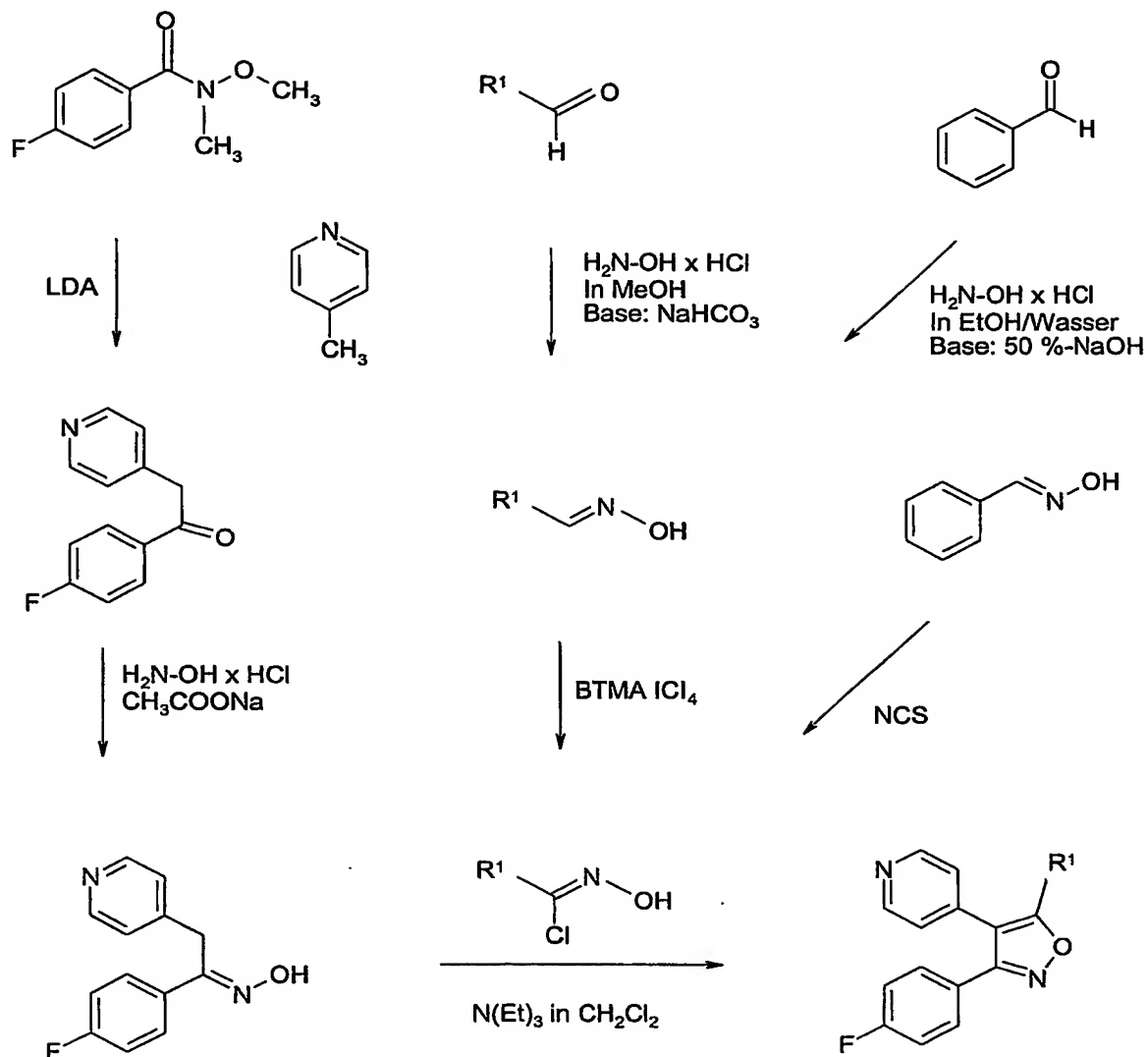
Die Herstellung der Verbindungen der Formel I, bei denen R^2 für den Pyridylrest und R^1 für H oder NR^7R^8 steht, erfolgt gemäß Schema 3 und 4. Die Reaktionsbedingungen sind in den Beispielen erläutert. Auf diese Weise lassen sich auch Verbindungen der Formel I herstellen, worin R^1 für H oder gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl und R^{14} für Halogen stehen. Das 4-Cyanomethylpyridin wird dabei ersetzt durch das entsprechende 2-Halogen-4- C^1 - C^6 -alkanoylmethylpyridin, das hergestellt wird durch Umsetzung von 2-Halogen-4-methylpyridin mit Lithiumdiisopropylamid und dem entsprechenden N-Methoxymethyl- C_1 - C_6 -alkansäureamid. Die erhaltenen Verbindungen können dann durch Substitution des Halogens in andere Verbindungen der Formel I überführt werden, beispielsweise in Verbindungen, bei denen R^{14} für OR^6 steht. Die jeweiligen Reaktionsbedingungen sind in den Beispielen erläutert.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, bei denen R^2 für einen Amino- oder Amido-substituierten Pyridylrest steht, ist am Beispiel des 4-Pyridylrests in Schema 5 erläutert. Die Umsetzungen sind in Beispiel 1 beschrieben.

Schema 1:

BuLi = n-Butyllithium

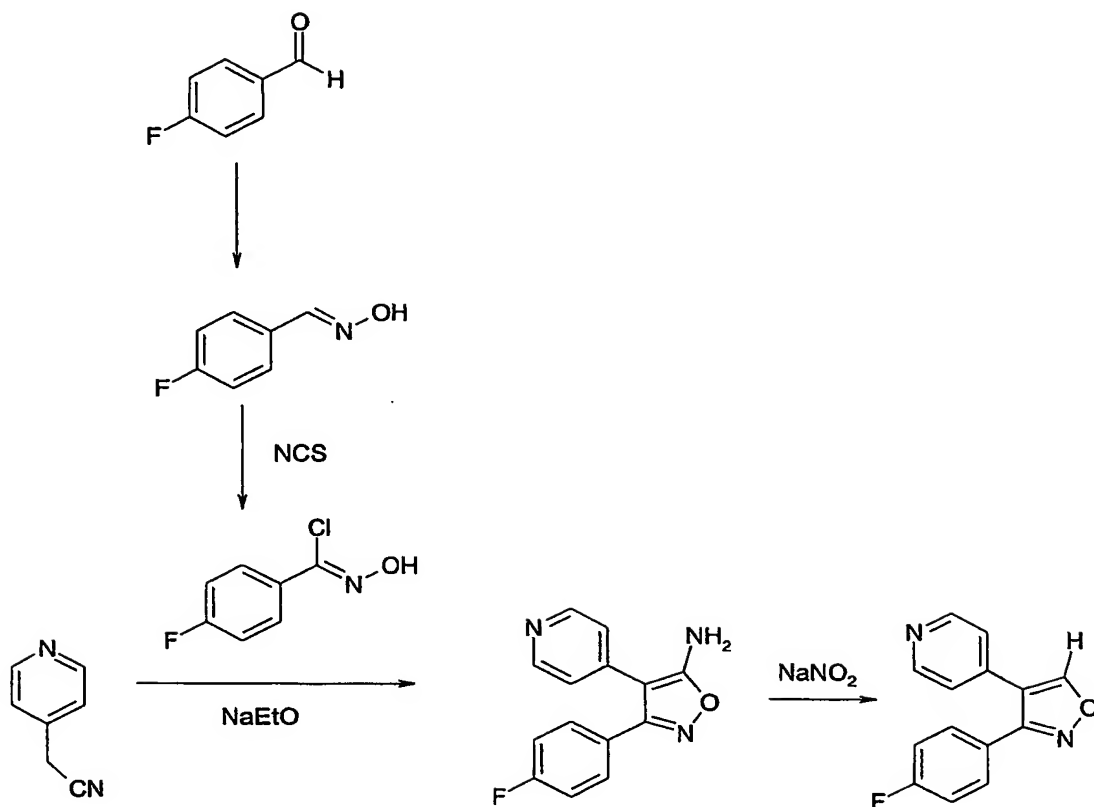
LDA = Lithium-diisopropylamin

Schema 2

5

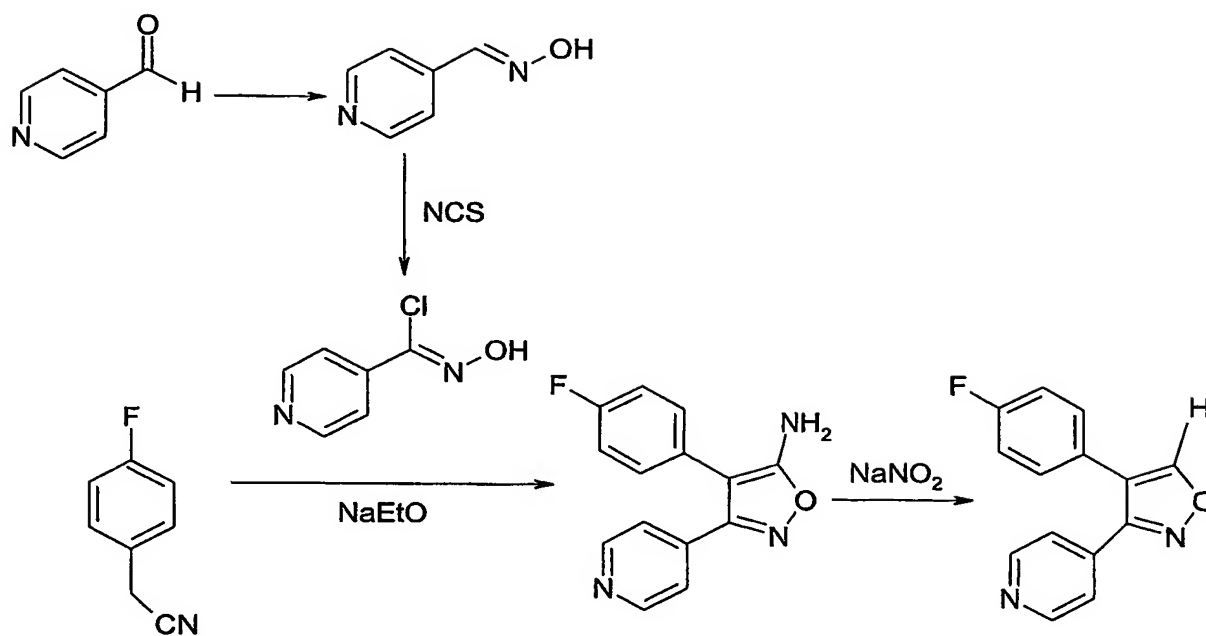
NCS = N-Chlorsuccinimid

BTMA ICl₄ = Benzyltrimethylammonium-tetrachloriodat

Schema 3

5

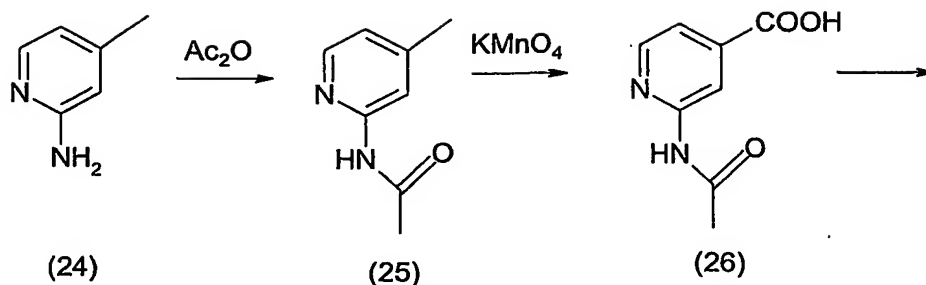
NCS = N-Chlorosuccinimid

Schema 4

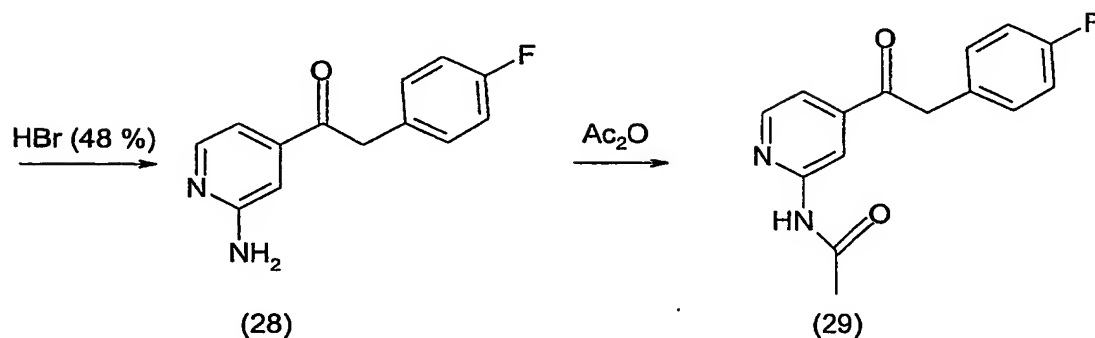
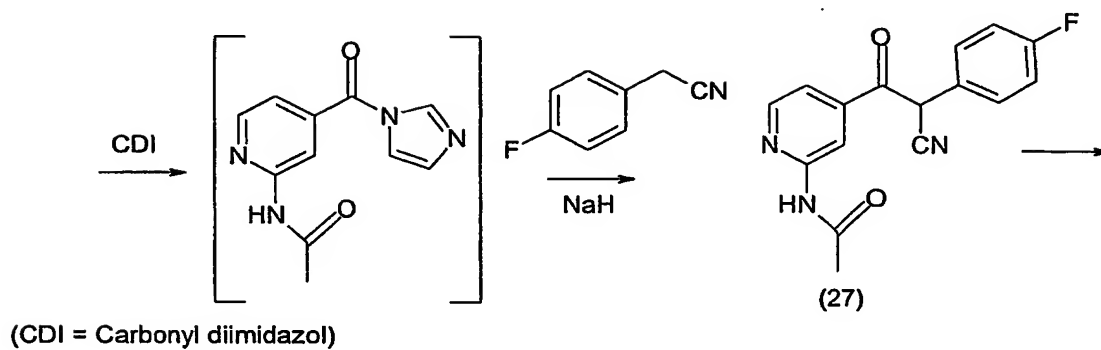
5

NCS = N-Chlorsuccinimid

10

Schema 5

5



10

Die Aminogruppe der Ausgangsverbindung 2-Amino- γ -picolin (24) wird geschützt, z. B. durch Einführen einer Acetylgruppe mit Acetanhydrid. Anschließend erfolgt die Oxidation der Methylgruppe der Verbindung (25) zur Carboxylgruppe, z. B. mit Kaliumpermanganat in wässrigem Medium bei 20 bis 90 °C.

15

Die Umsetzung der erhaltenen Pyridincarbonsäure (26) mit 4-Fluorphenylacetonitril zu Verbindung (27) und die anschließende Abspaltung der Nitrilgruppe werden gemäß Schema 1 durchgeführt. Dabei wird auch die Acetylgruppe an der Aminogruppe der Pyridinverbindung unter Bildung der Verbindung (28) abgespalten.

Im nächsten Schritt wird erneut die Aminogruppe geschützt, z. B. durch Einführen einer Acetylgruppe mit Acetanhydrid. Die erhaltene Verbindung (29) wird gemäß Schema 1 in die Verbindungen der Formel I überführt.

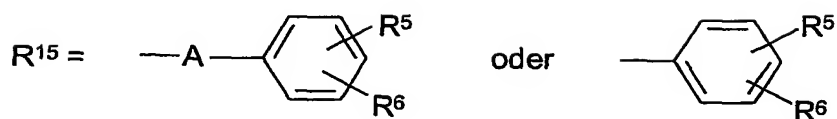
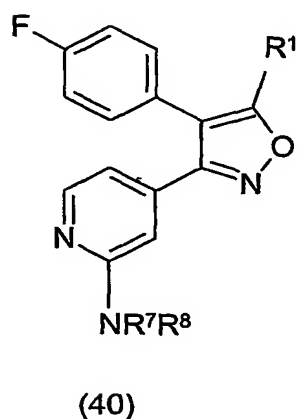
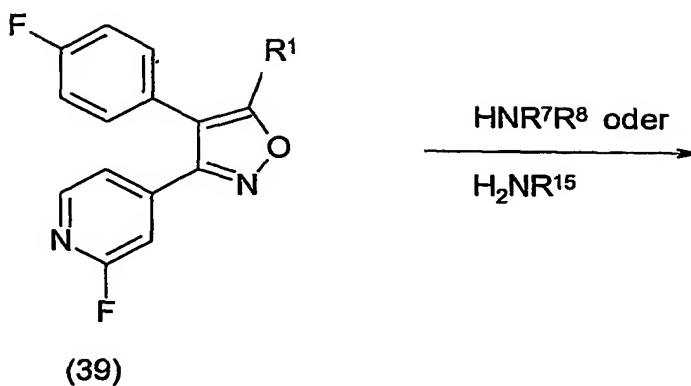
Um den gewünschten Substituenten in die Pyridylgruppe einzuführen, wird zunächst die Acetylgruppe hydrolytisch, z. B. mit wässriger Säure, abgespalten, wobei man die Aminoverbindung (35) erhält. Die Einführung eines Acylrestes erfolgt durch Acylierung, insbesondere mit dem entsprechenden Säurechlorid $R^{10}COCl$ in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Ether, z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z. B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan etc. Die Acylierung erfolgt im Allgemeinen in Anwesenheit einer Base, z. B. Triethylamin, in mindestens äquivalenter Menge.

Zur Herstellung der substituierten Aminverbindungen wird mit einem Moläquivalent $R-Br$, wobei R den betreffenden einzuführenden Rest bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid in Anwesenheit einer Base, wie Natriumhydrid, zu der entsprechenden monoalkylierten bzw. monophenylierten Verbindung umgesetzt. Der Rest R^{11} wird gewünschtenfalls durch Umsetzung mit einem Moläquivalent $R^{11}-Br$ unter den genannten Bedingungen eingeführt.

Alternativ können die Verbindungen, bei denen der Pyridinrest einen Aminosubstituenten aufweist, ausgehend von dem entsprechenden 5-(Halogenopyridin-4-yl)isoxazol hergestellt werden. Das Verfahren ist am Beispiel 2-substituierter Pyridinverbindungen mit $R^1 = p-F-Phenyl$ in Schema 5 erläutert.

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise in dem jeweiligen Amin, das man vorzugsweise in einer Menge von 5 bis 20 Moläquivalenten pro Moläquivalent der Verbindung (39) verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen im Bereich von 100 bis 200 °C. Gewünschtenfalls kann auch ein inertes Lösungsmittel, wie Dioxan, Dimethylformamid etc. verwendet werden.

Die Ausgangsverbindungen (39) können nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 5:

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen *in vitro* und *in vivo* immunmodulierende und die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung. Cytokine sind Proteine wie TNF- α und IL- β , die eine wichtige Rolle bei zahlreichen inflammatorischen Erkrankungen spielen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cytokinfreisetzung hemmende Wirkung zur Behandlung von Erkrankungen, die im
- 10 Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen, insbesondere immunologisch vermittelte entzündliche Erkrankungen. Sie eignen sich beispielsweise zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Krebs, rheumatoider Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, HIV-

Ausbreitung, HIV-Demenz, viraler Myokarditis, insulinabhängiger Diabetes, Peridontalerkrankungen, Restenosis, Alopezie, T-Zell-Depletion bei HIV-Infektionen oder AIDS, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Artherosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie, Alzheimer Erkrankung, Schlaganfall, Iktus, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), Ischämie, kongestive Herzinsuffizienz, Lungen-Fibrose, Hepatitis, Glioblastom, Guillain-Barre-Syndrom, systematischer Lupus erythematodes, Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS) und Atemnotsyndrom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d. h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können beispielsweise als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten, wie Bindemittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder ölgiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parente-

rale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cytokinfreisetzung wurde anhand nachstehender Testsysteme untersucht (C. Donat und S. Laufer in Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1 - 40, 2000).

In-vitro-Testverfahren mit humanem Vollblut

Proben aus humanem Kalium-EDTA-Vollblut (à 400 µl) werden mit der Testsubstanz versetzt und 15 min bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂, 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit 1 µg/ml LPS (*E. coli* 026:B6) bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂, 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 15 min bei 1000*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

In-vitro-Testverfahren mit PBMCs

1) Aus 1:3 verdünntem humanen Kalium-EDTA-Vollblut werden mittels Dichtegradientenzentrifugation (Histopaque®-1,077) die mononukleären Zellen (PBMCs) isoliert. Diese werden 2-mal mit DPBS-Puffer gewaschen, in Makrophagen-SFM- Medium resuspendiert und auf eine Zellzahl von 1*10⁶ Zellen/ml eingestellt.

Die erhaltene PBMCs-Suspension (à 390 µl Proben) wird mit der Testsubstanz 15 min bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂, 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) vorinkubiert. Danach werden die Proben 4 Stunden mit jeweils 1 µl/ml

LPS (*E. coli* 026:B6) bei 37 °C in einem CO₂-Inkubator (5 % CO₂; 95 % feuchtigkeitsgesättigte Luft) stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Proben auf Eis gestellt, mit DPBS-Puffer versetzt und anschließend 12 min bei 15880*g zentrifugiert werden. Anschließend wird die Menge IL-1β und TNFα im Plasmaüberstand mittels ELISA ermittelt.

2) Kinase-Assay

Mikro-Titerplatten wurden mit 50 µl ATF2-Lösung (20 µg/ml) eine Stunde bei 37 °C beschichtet. Nach dreimaligem Waschen mit Wasser wurden 50 µl Kinase-Mischung (50 mM tris-HCl 10 mM MgCl₂, 10 mM β-Glyzerolphosphat, 10 µg/ml BSA, 1 mM DTT, 100 µM ATP, 100 µM Na₃VO₄, 10 ng aktiviertes p38α) mit oder ohne Inhibitor in die Vertiefungen gegeben und 1 Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach dreimaligem Waschen wurden die Platten mit Phosphor-ATF-2-Antikörper eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen wurde mit alkalischer Phosphatase markiertes Ziege-anti-Kaninchen-IgG eine Stunde bei 37 °C zugegeben (um den Antikörper phosphoryliertes Protein-Substrat-Komplex festzuhalten). Nach dreimaligem Waschen wurde die alkalische Phosphatase-Substratlösung (3 mM 4-NPP, 50 mM NaHCO₃, 50 mM MgCl₂, 100 µl/Vertiefung) 1,5 Stunden bei 37 °C zugegeben. Die Bildung von 4-Nitrophenolat wurde bei 405 nm unter Verwendung eines Mikrotiterplatten-Lesers gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden berechnet.

Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests sind in der nachstehenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Testergebnisse

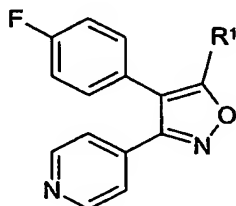
Verbindung Nr.	IC ₅₀ [mol/l · 10 ⁻⁵] p 38
1	6,75
2	-
3	3,0
4	0,4
5	2,2
6	2,2
7	2,8
8	2,7
9	1
10	1
11	1
12	-
13	1,2
14	¹⁾
15	-
16	2,4 · 10 ⁻²
17	2,0 · 10 ⁻²

¹⁾ 43,6 % Inhibierung bei 10⁻⁵ mol/l

Beispiele

Beispiel 1

5 Herstellung der 4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-isoxazole der Formel:



10 2-Cyano-2-(4-fluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)ethen-1-ol * HCl (1)

10 Zu einer 30%igen Lösung von Natriumethanolat in Ethanol (159 g/0,7 mol) und 100 ml Ethanol werden 4-Fluorphenylacetonitril (67,7 g/0,5 mol) und Isonicotinsäureethylester (75,8 g/0,5 mol) zugetropft. Die Mischung wird 30 min bei Siedetemperatur refluxiert und dann mit 1000 g Eiswasser versetzt. Beim
15 Ansäuern mit HCl_{conc.} auf pH 1 fällt die Titelverbindung als gelber Niederschlag aus, der abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wird.

Ausbeute: 82,94 g/69,1 %

20 Schmelzpunkt: 225 °C

2-(4-Fluorophenyl)-1-(4-pyridinyl)ethanon (2)

25 Die Lösung von 1 (50 g/0,208 mol) in 48%iger Bromwasserstoffsäure (350 ml) wird 20 h refluxiert. Der Niederschlag 4-Fluorphenylethylsäure wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Beim Neutralisieren des Filtrats mit Ammoniaklösung (26 %) fällt 2 als hellbeiger Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet wird.

Ausbeute: 18,9 g/42,3 %

Schmelzpunkt: 216 °C

5 ¹H-NMR(DMSO): δ(ppm) 4.48 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.21 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.26-7.34 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.89-7.92 (dd, 2H, 4-Pyr), 8.82-8.85 (dd, 2H, Pyr)

2-(4-Fluorphenyl)-1-pyridin4-yl-ethanon-oxim (3)

10

In einer 50%igen wässrigen Methanollösung wird **2** (0,1 mol/21,5 g) suspendiert. Nach Zugabe von Natriumacetat (0,44 mol/36,1 g) und Hydroxylaminhydrochlorid (0,32 mol/22,0 g) wird das Reaktionsgemisch 1,5 h refluxiert. Beim Abkühlen im Eisbad fällt **3** als beigefarbener Niederschlag aus, der abfiltriert, mit Wasser

15

gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wird.

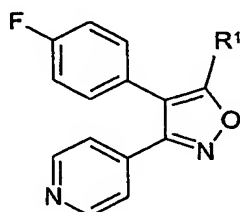
Ausbeute: 18,1 g/78,5 %

Schmelzpunkt: 154°C

20

¹H-NMR(DMSO): δ(ppm) 4.15 (s, 2H, CH₂), 7.04-7.13 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.2-7.29 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.61-7.64 (dd, 2H, 4-Pyr), 8.53-8.57 (dd, 2H, Pyr), 12.05 (s, 1H, OH)

25 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 4-[4-(4-Fluorphenyl)-isoxazol-3-yl]pyridin der Formel:**



In einem mit Argon gespülten Dreihalskolben wird **3** (3,0 g/13 mmol) in 30 ml THF (Tetrahydrofuran) auf -78°C abgekühlt. Beim Zutropfen von n-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan, 24 ml, 55 mmol) kommt es zu einem kurzzeitigen Temperaturanstieg auf -40°C und Rotfärbung der Lösung. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei -78°C gerührt. Der Ethylester $\text{R}^1\text{CO}_2\text{Et}$ wird in 10 ml THF gelöst zum Ansatz getropft: es erfolgt ein Temperaturanstieg auf etwa -55°C . Nach beendeter Zugabe wird 3,5 – 7 h bei -78°C gerührt. Bei Zugabe von 50 ml Wasser steigt die Temperatur und der Ansatz färbt sich hellgrün. Nach 30 min Stehen lassen werden die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit 2 x 50 ml Diethylether extrahiert und über Nacht stehen gelassen. Das Produkt kristallisiert aus der Wasserphase aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die organische Phase kann, wenn das Produkt nicht in der Wasserphase ausfällt, säulenchromatographisch (SiO_2 60, CH_2Cl_2 :EtOH=9,5:0,5) aufgearbeitet werden.

Ausbeuten: 2,5 - 27,7 %

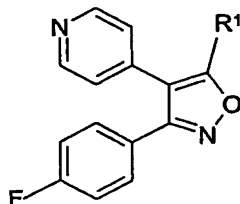
Nach diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen erhalten:

Verbindung Nr.	
1	4-[4-(4-Fluorphenyl)-5-methyl-isoxazol-3-yl]pyridine $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 2.45 (s, 3H, CH_3), 7.06-7.20 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.31-7.35 (d, 2H, 4-Pyr), 8.59-8.62 (d, 2H, 4-Pyr)
2	4-[4-(4-Fluorphenyl)-5-pyridinyl-isoxazol-3-yl]pyridine $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: $\delta(\text{ppm})$ 7.16-7.42 (m, 4H, 4-Pyr und 4H, 4-F-Ph), 8.61-8.67 (m, 4H, 2 x 4-Pyr)
3	N-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-3-pyridin-4-yl-isoxazol-5-yl]-pyridin-2-yl}acetamid $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 2.18 (s, 3H, CH_3), 7.11-7.15 (m, 1H, 4-Pyr-), 7.23-7.34 (m, 4H, 4-F-Ph und 2H 4-Pyr), 8.0 (s, 1H, NH), 8.25-8.28 (d, 1H, 4-Pyr), 8.39 (s, 1H, 4-Pyr), 8.59-8.63 (dd, 2H, 4-Pyr)

4	[4-(4-Fluorophenyl)-3-pyridin-4-yl-isoxazol-5-ylmethyl]-dimethylamin ¹ H-NMR(DMSO): δ(ppm) 2.12 / 2.15 (s, 2 x 3H, 2 x CH ₃), 7.29-7.34 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 8.62-8.64 (dd, 2H, 4-Pyr)
5	4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-phenyl-isoxazol-3-yl]pyridine ¹ H-NMR(CDCl ₃): δ(ppm) 7.11-7.42 (m, 9H, 4-Pyr, 4-F-Ph und Ar), 7.53-7.58 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.60-8.63 (dd, 2H, 4-Pyr)
6	4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-furan-2-yl-isoxazol-3-yl]pyridine ¹ H-NMR(DMSO): δ(ppm) 6.68-6.71 (m, 1H, Fur), 6.77-6.80 (dd, 1H, Fur), 7.30-7.39 (m, 4H, 4-Pyr und 4-F-Ph), 7.44-7.51 (m, 2H, 4 F-Ph), 7.92-7.93 (dd, 1H, Fur), 8.63-8.66 (dd, 2H, 4-Pyr)
7	4-[5-Cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-isoxazol-3-yl]-pyridin ¹ H-NMR(DMSO): δ(ppm) 1.02-1.11(m, 4H, Cycloprop), 1.19-2.11 (m, 1H, Cycloprop), 7.24-7.40 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 8.60-8.63 (d, 2H, 4-Pyr)
8	{4-[4-(4-Fluorophenyl)-3-pyridin-4-yl-isoxazol-5-yl]-phenyl}-dimethylamin ¹ H-NMR(CDCl ₃): δ(ppm) 3.03 (s, 6H, 2xCH ₃), 6.7-6.79 (d, 2H, Ar), 7.18-7.34 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.38-7.43 (d, 2H, Ar), 7.89-7.91 (d, 2H, Pyr), 8.67-8.70 (d, 2H, Pyr)
9	4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-piperidin-1-yl-isoxazol-3-yl]pyridine ¹ H-NMR(CDCl ₃): δ(ppm) 1.41-1.43 (m, 2H, -CH ₂ -), 1.55-1.63 (m, 4H, 2x-CH ₂ -), 3.5 (s, 1H, -CH ₂ -), 7.06-7.29 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.32-7.36 (dd, 2H, Pyr), 8.59-8.61 (dd, 2H, Pyr)
10	4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-isoxazol-3-yl]-pyridine ¹ H-NMR(CDCl ₃): δ(ppm) 3.82 (s, 3H, -CH ₃), 6.84-6.89 (m, 2H, Ar), 7.09-7.34 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.45-7.49 (m, 2H, Ar), 8.58-8.61 (dd, 2H, Pyr)
11	4-[5-(Ethoxyphenyl)-4-(4-fluorophenyl)-isoxazol-3-yl]-pyridine ¹ H-NMR(CDCl ₃): δ(ppm) 1.38-1.61 (t, 3H, -CH ₃), 3.98-4.09 (q, 2H, -CH ₂ -) 6.82-6.87 (m, 2H, Ar), 7.09-7.25 (m, 6H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.30-7.33 (m, 2H, Ar), 8.57-8.6 (dd, 2H, Pyr)
12	4-[4-(4-Fluorophenyl)-5-methoxymethyl-isoxazol-3-yl]-pyridine ¹ H-NMR(CDCl ₃): δ(ppm) 3.42 (s, 3H, -CH ₃), 4.48 (s, 2H, -CH ₂ -) 7.06-7.23 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.26-7.36 (dd, 2H, 4-Pyr), 8.59-8.62 (dd, 2H, Pyr)

Beispiel 2**Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-isoxazolen der Formel:**

5

**4-Fluor-N-methoxy-N-methyl-benzamid (1)**

10 Eine Mischung aus O,N-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (9,7 g/0,1 mol) und Triethylamin (30,4 ml/0,218 mol) in 165 ml Dichlormethan wird im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und 1 h weitergerührt. 4-Fluorbenzoylchlorid (12 ml/0,1 mol) wird während 15 min unter Eiskühlung zugetropft. Nach 2 h wird die Eiskühlung entfernt und noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es bildet sich eine weiße Suspension,

15 die mit 100 ml H₂O versetzt wird. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit 3 x 50 ml Diethylether extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die Verbindung 1 kristallisiert nach Abkühlen und Anreiben aus.

20 Ausbeute: 12,5 g / 68,23 %

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 3.35 (s, 3H, CH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 7.04-7.13 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.71-7.78 (m, 2H, 4-F-Ph)

1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin-4-yl-ethanon (2)

25 In einen mit Argon gespülten Dreihalskolben wird Diisopropylamin (20,5 g/0,2 mmol) in 200 ml THF vorgelegt, auf -78 °C abgekühlt und kurz nachgerührt. Beim Zutropfen von n-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan, 91 ml,

0,21 mmol) kommt es zu einem kurzzeitigen Temperaturanstieg auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es entsteht eine klare hellgelbe Lösung. Picolin (9 g/97 mmol) wird in 10 ml THF zum Ansatz getropft: Temperaturanstieg auf $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ und sofortige Rotfärbung. Nach beendeter Zugabe wird
5
1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und 1 (15 g/82 mmol) in THF gelöst wird innerhalb von 2 min zugetropft. Nach kurzem Temperaturanstieg auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird das Reaktionsgemisch 1,5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Der Ansatz wird auf ein Gemisch aus 100 ml gesättigter NaCl-Lösung, die mit 100 ml
10 Ethylacetat überschichtet ist, gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase mit 3 x 70 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das orange ölige Reaktionsgemisch wird entweder säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{EtOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=0,5:9,5$) oder als Rohprodukt weiter umgesetzt.

15
Ausbeute: 8,1 g/38,9 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 4.27 (s, 2H, CH_2), 7.12-7.21 (m, 4H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.99-8.07 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.56-8.59 (m, 2H, 4-F-Pyr)
20

1-(4-Fluorphenyl)-2-pyridin4-yl-ethanon-oxim (3)

Die Verbindung wird analog zur Verbindung 3, Beispiel 1, hergestellt.

25
Ausbeute: 20,7 g/90 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 4.21 (s, 2H, CH_2), 6.99-7.08 (m, 2H, 4-F-Ph), 7.21-7.27 (dd, 2H, 4-Pyr), 7.54-7.63 (m, 2H, 4-Pyr), 8.49-8.53 (dd, 2H, 4-Pyr), 9.85 (s, 1H, -OH)
30

4-Fluorbenzaldehydoxim (4A) und Benzaldehydoxim (4B)

Zu einem Gemisch aus 60 ml H₂O + 90 ml Eis + 60 ml EtOH, 4-Fluorbenzaldehyd (24,5 g/0,2 mol) bzw. Benzaldehyd (21,2 g/0,2 mol) und Hydroxylaminhydrochlorid (19 g/0,27 mol) werden 150 ml einer 50%igen NaOH-Lösung getropft. Der Reaktionsansatz wird ins Eisbad gestellt, um die Temperatur < 30 °C zu halten. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, kühlt im Eisbad, neutralisiert mit HCl_{conc} auf pH 6, extrahiert mit 2 x 200 ml Diethylether, trocknet über Na₂SO₄ und engt im Vakuum ein.

Ausbeute: **4A:** 12,6 g/45 %
 4B: 18,6 g/76,9 %

4-Fluorbenzylchloromethanoxim (5A) und Benzylchloromethanoxim (5B)

Zu einer Lösung von **4A** (12,5 g/0,09 mol) bzw. **4B** (10,9 g/0,09 mol) in 100 ml DMF wird unter Rühren bei Raumtemperatur N-Chlorsuccinimid (12 g/0,09 mol) als Feststoff zugegeben. Nach Zugabe von 10 % der N-Chlorsuccinimidmenge wird zum Starten der Reaktion die Gasphase einer HCl_{conc}-Flasche eingesprudelt. Bei weiterer N-Chlorsuccinimid-Zugabe kommt es zu einem kurzzeitigen Temperaturanstieg auf 50 °C und die Reaktionslösung färbt sich hellgelb. Nach Rühren bei Raumtemperatur (1 h) wird der Ansatz mit 300 ml Eiswasser versetzt und 3 x mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: **5A:** 7,49 g/51 %
 5B: 13,4 g/95 %

2-Methanpropanoxim (6)

Zu einer Lösung von Isobutyraldehyd (4,5 ml/0,05 mol) in Methanol (150 ml) wird langsam ein Gemisch aus Hydroxylamin-hydrochlorid (7,0 g/0,1 mol) und NaHCO₃ (8,4 g/0,1 mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 45 min refluxiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag (NaCl) wird abfiltriert, das

Filtrat im Vakuum eingengt. Das farblose ölige Rohprodukt wird ohne Aufarbeitung weiterverwendet.

Ausbeute: 1,36 g/32,2 %

5

1-Chloro-2-methylpropanoxim (7)

10 Zu einer Lösung von **6** (2,7 g/0,031 mol) in 100 ml CH_2Cl_2 bei 0 °C wird BTMA $\text{ICl}_4^{(1)}$ (12,5 g/0,031 mol) als Feststoff zugegeben. Die gelbe Suspension verfärbt sich von gelb über orange nach hellgrün. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wird mit 100 ml Diethylether BTMA ICl_2 ausgefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 10 °C eingengt. Das ölige Rohprodukt wird ohne Aufarbeitung weiterverwendet.

15 Ausbeute: 2,1 g/55,7 %

⁽¹⁾ BTMA ICl_4 Benzyltrimethylammonium Tetrachloriodat

20 4-[3-(4-Fluorphenyl)-5-phenylisoxazol-4-yl]-pyridin (13) und 4-[3,5-Bis-(4-fluorphenyl)isoxazol-4-yl]-pyridin (14)

25 Eine Lösung von **3** (2,3 g/10 mmol) wird in 100 ml CH_2Cl_2 auf 0°C abgekühlt und mit Triethylamin (2,8 g/27 mmol) versetzt. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wird **5A** bzw. **5B** (4 g/23 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Nach 12 Rühren von 0 °C bis Raumtemperatur wird der Niederschlag (Triethylamin x HCl) abfiltriert und die CH_2Cl_2 -Phase einrotiert. Die organische Phase wird säulenchromatographisch (SiO_2 60, CH_2Cl_2 :EtOH=9,5:0,5) aufgearbeitet.

Ausbeute: **13A**: 0,53 g/17 %

30

13B: 0,43 g/12,9 %

4-[3-(4-Fluorphenyl)-5-phenylisoxazol-4-yl]-pyridin (13)

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 7.06-7.20 (m, 4H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.38-7.42 (m, 4H, Ph), 7.49-7.54 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.63-8.67 (dd, 2H, 4-Pyr)

5

4-[3,5-Bis-(4-fluorphenyl)-isoxazol-4-yl]-pyridin (14)

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm) 6.99-7.16 (m, 6H, 2 x 4-F-Ph), 7.32-7.39 (m, 2H, 4-Pyr), 7.46-7.53 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.62-8.65 (dd, 2H, 4-Pyr)

10

4-[3-(4-Fluorphenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-yl]-pyridin (15)

Eine Lösung von **3** (0,7 g/3,4 mmol) wird in 50 ml CH₂Cl₂ auf 0 °C abgekühlt und mit Triethylamin (1,2 g/12 mmol) versetzt. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wird **7** (1,8 g/14,9 mmol) unverdünnt zugetropft. Nach 12 h Rühren von 0 °C bis Raumtemperatur wird der Niederschlag (Triethylamin x HCl) abfiltriert und die CH₂Cl₂-Phase wird einrotiert. Die organische Phase wird säulenchromatographisch (SiO₂ 60, CH₂Cl₂:EtOAc=4:6) aufgearbeitet.

15

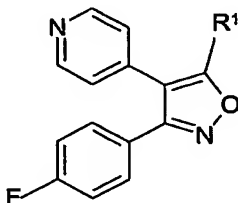
20 Ausbeute: 0,043 g

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.37 (s, 3H, -CH₃), 3.13-3.20 (m, 1H, CH) 6.97-7.1 (m, 4H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.32-7.39 (m, 2H, 4-Pyr), 8.59-8.63 (dd, 2H, 4-Pyr)

25

Beispiel 3**Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-4-(4-pyridinyl)-isoxazolen der Formel:**

5

**3-(4-Fluorphenyl)-4-pyridin-4-yl-isoxazol-5-yl-amin (16)**

- 10 Zu einer Lösung von 4-Pyridinylacetonitril (2,97 g/0,025 mol) in THF wird bei Raumtemperatur eine Lösung von NaEtOH (1,7 g/0,025 mol) in 40 ml EtOH zugegeben. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 0 °C wird 4-Fluorbenzylchloromethanoxim in Ethanol gelöst, während 10 min zugetropft und noch 1 h bei 0°C gerührt. Nach anschließendem Erwärmen 1 h/45 °C wird der Ansatz einrotiert
- 15 in 200 ml Wasser aufgenommen und mit CH₂Cl₂ versetzt. Das Produkt **16** fällt als roter Niederschlag aus.

Ausbeute: 3,05 g/47,8 %

- 20 ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 4.91 (s, 2H, NH₂, austauschbar), 7.03-7.12 (m, 4H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.38-7.45 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.53-8.56 (dd, 2H, 4-Pyr)

4-[3-(4-Fluorphenyl)isoxazol-4-yl]pyridin (17)

25

In einem Gemisch aus 20 ml Eisessig, 10 ml H₂O und 10 ml THF wird **16** (0,7 g/2,74 mmol) gelöst. NaNO₂ (1,9 g/27,4 mmol) wird bei Raumtemperatur während 1 h portionsweise zugegeben. Nach 30 min Rühren wird mit Wasser verdünnt und mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen

werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=7:3$). Als Hauptprodukt entsteht 4-(4-Fluorphenylethynyl)-pyridin.

5 Ausbeute: 51,54 mg/7,84 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.08-7.20 (m, 4H, 4-F-Ph und 4-Pyr), 7.44-7.51 (m, 2H, 4-F-Ph), 8.60-8.62 (dd, 2H, 4-Pyr), 8.67 (s, 1H, -CH)

10 $^{(1)}\text{BTMA} \times \text{ICl}_4$: Benzyltrimethylammonium Tetrachloriodat

Beispiel 4

4-(4-Fluorphenyl)-3-(4-pyridinyl)-isoxazol

15

Chlorpyridinylmethanoxim (1)

Zu einer Lösung von 4-Pyridinaldoxim (2,5 g/0,02 mol) in 100 ml CH_2Cl_2 bei 0 °C wird BTMA $\text{ICl}_4^{(1)}$ (8,38 g/0,02 mol) als Feststoff zugegeben. Die gelbe Suspension färbt sich unter leichter Temperaturerhöhung orange. Nach 6 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag von 1 abfiltriert.

20

Ausbeute: 2,9 g/95 %

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ $\delta(\text{ppm})$ 8.12-8.15 (dd, 2H, 4-Pyr), 8.87-8.90 (dd, 2H, 4-Pyr), 13.6 (s, 1H, OH)

4-(4-Fluorphenyl)-3-pyridin-4-yl-isoxazol-5-ylamin (18)

30 Zu einer Lösung von 4-Fluorphenylacetonitril (0,68 g/5 mmol) in DMF (Dimethylformamid) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von NaOEt (0,34 g/5 mol) in 10 ml EtOH zugegeben, 30 min beigerührt, 1 (0,785 g/5 mmol) in DMF gelöst,

während 10 min zugetropft und noch 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Reaktionsgemisch wird säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc:CH₂Cl₂=6:4).

5

Ausbeute: 20 mg

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 4.66 (s, 2H, NH₂), 7.06-7.22 (m, 4H, 4-F-Ph), 7.34-7.37 (dd, 2H, 4-Pyr), 8.59-8.62 (dd, 2H, 4-Pyr)

10

4-[4-(4-Fluorphenyl)isoxazol-3-yl]pyridin (19)

Die Verbindung wird analog (17), Beispiel 3, hergestellt.

15 Ausbeute: 110 mg /29%

¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm): 7.05-7.14 (m, 2H, 4-F-Ph);
7.20-7.24 (m, 2H, 4-F-Ph); 7.39-7.42 (dd, 2H, 4-Pyr);
8.56 (s, 1H, C5); 8,64-8,67 (dd, 2H, 4-Pyr)

20

Beispiel 5

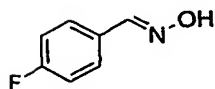
4-Fluorbenzaldehydoxim (1)

25

Zu einem Gemisch von 4-Fluorbenzaldehyd (24.2 g, 200 mmol) in 60 mL Wasser, 90 mL Eis und 60 mL Ethanol wird Hydroxylaminhydrochlorid (19 g, 270 mmol) gegeben. Unter Rühren werden 150 mL einer 50%igen NaOH-Lösung zugetropft. Der Reaktionsansatz wird ins Eisbad gestellt, um die Temperatur während des Zutropfens < 30°C zu halten. Anschließend wird 1h bei Raumtemperatur nach-gerührt. Beim Neutralisieren mit konzentrierter Salzsäure entsteht ein weißer Niederschlag, der mit 2 x 200 mL Diethylether extrahiert wird. Die organischen Phasen werden

30

über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung fällt als weißer Niederschlag aus.



5

Ausbeute: 12.6 g / 45 %

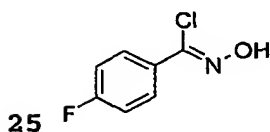
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.05-7.15 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.54-7.61 (m, 2H, 4-F-Phe), 8.14 (s, 1H, -CH), Hydroxylgruppe nicht sichtbar

10

4-Fluorbenzylchloromethanoxim (2)

15 Zu einer Lösung von **1** (12.5 g, 90 mmol) in 100 mL DMF wird unter Rühren bei Raumtemperatur N-Chlorsuccinimid (12 g, 90 mmol) als Feststoff zugegeben. Nach Zugabe von ca. 10 % der N-Chlorsuccinimidmenge wird zum Starten der Reaktion gasförmiges HCl eingesprudelt. Bei weiterer N-Chlorsuccinimid-Zugabe kommt es zu einem kurzzeitigen Temperaturanstieg auf 50 °C und die Reaktionslösung färbt sich

20 hellgelb. Nach 1h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit 300 mL Eiswasser versetzt und mit 3 x 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung kristallisiert im Gefrierschrank aus.



25

Ausbeute: 7.49 g / 51 %

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.01-7.1 (m, 2H, 4-F-Phe), 7.77-7.85 (m, 2H, 4-F-Phe), 10.3-10.8 (s, 1H, -OH, austauschbar)

1-(2-Fluorpyridin-4-yl)-propan-2-on (3a)

35

In einen mit Argon gespülten Dreihalskolben wird Diisopropylamin (2.9 mL, 20 mmol) in 30 mL THF_{dest.} vorgelegt, auf -78°C abgekühlt und kurz nachgerührt. Beim Zutropfen von *n*-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan, 9.1 mL, 21 mmol) kommt es zu einem kurzzeitigen Temperaturanstieg auf -40°C . Das Reaktionsgemisch wird 30 h bei -78°C gerührt. Es entsteht eine klare hellgelbe Lösung. 2-Fluor-4-methylpyridin (2.2 g, 20 mmol) wird in 3 mL THF_{dest.} zum Ansatz getropft: Temperaturanstieg auf -55°C . Nach beendeter Zugabe wird 45 min bei -78°C gerührt und N-Methoxymethylacetamid (2.06 g, 20 mmol) zugetropft. Nach kurzem Temperaturanstieg auf -60°C wird das Reaktionsgemisch 3 h bei -78°C gerührt. Der Ansatz wird in 50 mL Wasser aufgenommen und 30 min bis Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase mit 2 x 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Das orange-ölige Reaktionsgemisch wird säulenchromatographisch aufgereinigt

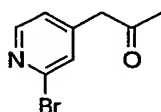
Ausbeute: 250 mg / 8.1 %

MS m/z (%) 153, 171, 156, 91, 77, 64, 61

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.73 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 6.72 (s, 1H, 4-Pyr), 6.93-6.98 (dd, 1H, 4-Pyr), 8.07-8.1 (dd, 1H, 4-Pyr)

1-(2-Brompyridin-4-yl)-propan-2-on (3b)

3b wird ausgehend von 2-Brom-4-methylpyridin (3.44 g, 20 mmol) nach der für **3a** beschriebenen Synthese hergestellt.



Ausbeute: 350 mg / 8.1 %

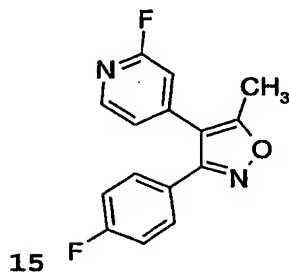
MS m/z (%) 214, 171, 156, 91, 77, 64, 61

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 2.22 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.69 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.06-7.09 (dd, 1H, 4-Pyr), 7.33 (s, 1H, 4-Pyr), 8.27-8.3 (dd, 1H, 4-Pyr)

5

2-Fluor-4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-pyridin (20)

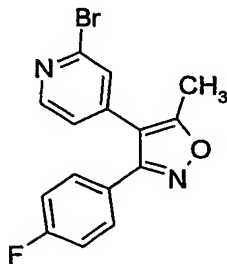
Nach dem Lösen von 1-(2-Fluorpyridin-4-yl)-propan-2-on **3a** (0.25 g, 1.6 mmol) in Ethanol werden 10 Tropfen Triethylamin zugetropft und bei Raumtemperatur kurz
10 nachgerührt. 4-Fluorbenzylchloromethanoxim **2** (0.4 g, 2.8 mmol) wird zugegeben und anschließend 16 h refluxiert. Der Ansatz wird einrotiert, in Wasser aufgenommen und mit 3 x 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt.



MS m/z (%) 272, 257, 240, 209, 108, 123, 95, 83
20

2-Brom-4-[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-pyridin (21)

3b wird ausgehend von 1-(2-Brompyridin-4-yl)-propan-2-on **3b** (0.35 g, 1.6 mmol)
25 nach der für **20** beschriebenen Synthese dargestellt.

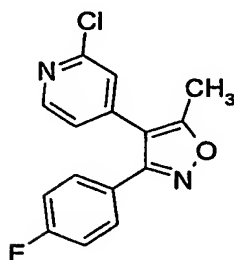


MS m/z (%) 334, 317, 290, 210, 184, 170, 184, 95, 75

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 2.51 (s, 3H, -CH₃), 6.98-7.11 (m, 1H, 4-Pyr und 2H, 4-F-Phe), 7.31-7.41 (m, 1H, 4-Pyr und 2H, 4-F-Phe), 8.28-8.36 (dd, 1H, 4-Pyr)

2-Chlor-4-[3-(4-fluorphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-pyridin (22)

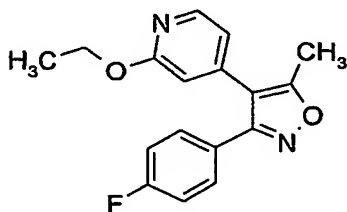
20 **20** (0.1 g, 0.4 mmol) wird in HCl-gesättigtem Methanol bei 70 °C für 5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abrotiert.



15 MS m/z (%) 288, 273, 246, 232, 220, 210, 184, 124, 95, 75

2-Ethoxy-4-[5-(4-Fluorphenyl)-isoxazol-4-yl]-pyridin (23)

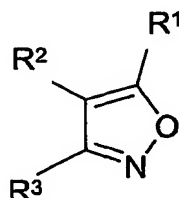
20 **20** (0.1 g, 0.4 mmol) wird in HCl-gesättigtem Ethanol bei 70 °C für 5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abrotiert.



25 MS m/z (%) 298, 283, 254, 241, 228, 213, 199, 184, 106, 95, 75, 63, 51

Patentansprüche

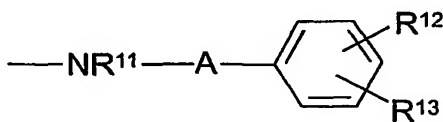
1. Substituierte Isoxazolderivate der Formel I



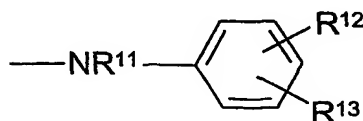
worin

R¹ ausgewählt ist unter

- a) H;
- b) C₁-C₆-Alkyl, das 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter NR⁴R⁵ und OR⁶;
- c) einem aromatischen oder nicht-aromatischen Heterocyclus mit 5 oder 6 Ringatomen, der 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, wobei der Heterocyclus 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, Halogen, CF₃, OR⁶, NR⁷R⁸, NR⁹COR¹⁰, einem Rest der Formel II

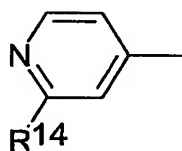


oder einem Rest der Formel III

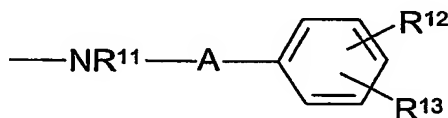


- d) Phenyl, das 1, 2 oder 3 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter NR^7R^8 , OR^6 , $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halogen, CF_3 , CN , NO_2 und CO_2R^8 ;
- e) Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$;
- f) $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$; und
- g) NR^7R^8 ;

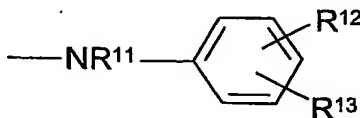
einer der Reste R^2 und R^3 für einen Rest der Formel IV



steht, worin R^{14} für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halogen, CF_3 , OR^6 , NR^7R^8 , $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, einen Rest der Formel

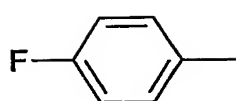


oder einen Rest der Formel

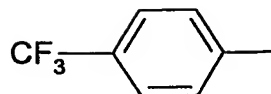


steht und

der zweite der Reste R^2 und R^3 für



oder



steht;

5

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O;

10

R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen;

R^9 für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht;

15

R^{10} für C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder Phenyl, das 1 oder 2 Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und Halogen, steht;

20

R^{11} für H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl steht;

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für H, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxy stehen; und

25

A für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkylen steht; und

die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für 4-Fluorphenyl steht und R^3 für den Rest der Formel IV steht.

30

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^2 für den Rest der Formel IV und R^3 für 4-Fluorphenyl steht.
4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^{14} ausgewählt ist unter Halogen, OH, NR^7R^8 und NR^9COR^{10} , wobei R^7 bis R^{10} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4, wobei R^1 für H, Phenyl, das 1 oder 2 Halogensubstituenten aufweisen kann, NR^7R^8 oder C_1-C_6 -Alkyl steht, wobei R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 4, wobei R^1 für C_1-C_6 -Alkyl, das durch NR^4R^5 oder OR^6 substituiert ist, einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, der 1 oder 2 Heteroatome aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, wobei der Heterocyclus gegebenenfalls durch NR^9COR^{10} substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch NR^7R^8 oder C_1-C_6 -Alkoxy substituiert ist, NR^7R^8 oder C_3-C_6 -Cycloalkyl steht.
7. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
8. Verwendung wenigstens einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von immunologisch vermittelten entzündlichen Erkrankungen.
9. Verfahren zur Behandlung von immunologisch vermittelten entzündlichen Erkrankungen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cytokinfreisetzung

hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 verabreicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/09191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4409 C07D413/04 C07D413/14 A61P29/00
 //(C07D413/04,261:00,213:00),(C07D413/14,261:00,213:00,213:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 12621 A (BAKER CHRISTOPHER ;HARRINGTON EDMUND (US); BEMIS GUY (US); LEDEBOE) 22 February 2001 (2001-02-22) cited in the application table 5. example XIA-29 examples 17B,19 ---	1,7,8
X	WO 95 13067 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US); GALLAGHER TIMOTHY) 18 May 1995 (1995-05-18) page 30, line 35 -page 37; examples 1-14 --- -/--	1,7,8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2003

Date of mailing of the international search report

12/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GÖSS, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/EP 09191

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRUM H: "New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure" CLINICAL CARDIOLOGY 2000 UNITED STATES, vol. 23, no. 10, 2000, pages 724-730, XP002263042 ISSN: 0160-9289 Fig.1, cytokine Antagonists, page 728 the whole document	8
A	EP 0 633 254 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 11 January 1995 (1995-01-11) page 3, line 15 -page 12, line 32	1,7,8
P,A	WO 02 083668 A (HARRINGTON EDMUND ; VERTEX PHARMA (US)) 24 October 2002 (2002-10-24) the whole document	1

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 9 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No
PCT/EP 09191

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112621	A	22-02-2001	AU 6909600 A BR 0013551 A CA 2381882 A1 CN 1378541 T CZ 20020534 A3 EP 1218369 A1 HU 0300340 A2 NO 20020713 A SK 3572002 A3 WO 0112621 A1 US 2003149051 A1 ZA 200201248 A JP 2003531103 T	13-03-2001 17-06-2003 22-02-2001 06-11-2002 17-07-2002 03-07-2002 28-06-2003 12-04-2002 02-07-2002 22-02-2001 07-08-2003 20-02-2003 21-10-2003
WO 9513067	A	18-05-1995	EP 1306377 A2 EP 0727998 A1 JP 9505055 T WO 9513067 A1 US 6288062 B1 US 2002169173 A1	02-05-2003 28-08-1996 20-05-1997 18-05-1995 11-09-2001 14-11-2002
EP 0633254	A	11-01-1995	AU 658629 B2 EP 0633254 A1 US 5399577 A AU 1740592 A CA 2102209 A1 WO 9219604 A1 KR 138498 B1	27-04-1995 11-01-1995 21-03-1995 21-12-1992 02-11-1992 12-11-1992 15-05-1998
WO 02083668	A	24-10-2002	WO 02083668 A1	24-10-2002

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 01/09191

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4409 C07D413/04 C07D413/14 A61P29/00
/(C07D413/04,261:00,213:00),(C07D413/14,261:00,213:00,213:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 12621 A (BAKER CHRISTOPHER ;HARRINGTON EDMUND (US); BEMIS GUY (US); LEDEBOE) 22. Februar 2001 (2001-02-22) in der Anmeldung erwähnt table 5. example XIA-29 Beispiele 17B,19 ---	1,7,8
X	WO 95 13067 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ADAMS JERRY LEROY (US); GALLAGHER TIMOTHY) 18. Mai 1995 (1995-05-18) Seite 30, Zeile 35 -Seite 37; Beispiele 1-14 --- -/--	1,7,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/12/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goss, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KRUM H: "New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure" CLINICAL CARDIOLOGY 2000 UNITED STATES, Bd. 23, Nr. 10, 2000, Seiten 724-730, XP002263042 ISSN: 0160-9289 Fig.1, cytokine Antagonists, page 728 das ganze Dokument ----	8
A	EP 0 633 254 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 11. Januar 1995 (1995-01-11) Seite 3, Zeile 15 -Seite 12, Zeile 32 ----	1,7,8
P,A	WO 02 083668 A (HARRINGTON EDMUND ; VERTEX PHARMA (US)) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) das ganze Dokument -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/09191

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Anspruch 9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Patentsymbol

PCT/EP 09191

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0112621	A	22-02-2001	AU	6909600 A	13-03-2001
			BR	0013551 A	17-06-2003
			CA	2381882 A1	22-02-2001
			CN	1378541 T	06-11-2002
			CZ	20020534 A3	17-07-2002
			EP	1218369 A1	03-07-2002
			HU	0300340 A2	28-06-2003
			NO	20020713 A	12-04-2002
			SK	3572002 A3	02-07-2002
			WO	0112621 A1	22-02-2001
			US	2003149051 A1	07-08-2003
			ZA	200201248 A	20-02-2003
			JP	2003531103 T	21-10-2003
WO 9513067	A	18-05-1995	EP	1306377 A2	02-05-2003
			EP	0727998 A1	28-08-1996
			JP	9505055 T	20-05-1997
			WO	9513067 A1	18-05-1995
			US	6288062 B1	11-09-2001
			US	2002169173 A1	14-11-2002
EP 0633254	A	11-01-1995	AU	658629 B2	27-04-1995
			EP	0633254 A1	11-01-1995
			US	5399577 A	21-03-1995
			AU	1740592 A	21-12-1992
			CA	2102209 A1	02-11-1992
			WO	9219604 A1	12-11-1992
WO 02083668	A	24-10-2002	KR	138498 B1	15-05-1998
			WO	02083668 A1	24-10-2002